

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 33/26, 7/48, 7/42	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/03061 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Februar 1995 (02.02.95)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/00879</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juli 1994 (19.07.94)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 43 25 071.8 19. Juli 1993 (19.07.93) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LANCASTER GROUP AG [DE/DE]; Ludwig-Bertram-Strasse 8+10, D-67059 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZASTROW, Leonhard [DE/DE]; Wuhlestrasse 19, D-12683 Berlin (DE). HÜLSENBERG, Dagmar [DE/DE]; Lindenberg 60, D-98693 Ilmenau (DE). GOLZ, Karin [DE/DE]; Florastrasse 39, D-13137 Berlin (DE). STANZL, Klaus [DE/DE]; Am Eschbach 9d, D-56232 Waldesch (DE).</p> <p>(74) Anwälte: WALTER, Wolf-Jürgen usw.; Normannenstrasse 1-2, D-10367 Berlin (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RO, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>

(54) Title: **PREPARATION FOR IMPROVING THE BLOOD SUPPLY CONTAINING HARD MAGNETIC PARTICLES**(54) Bezeichnung: **PRÄPARAT ZUR DURCHBLUTUNGSFÖRDERUNG DAS HARTMAGNETISCHE TEILCHEN ENTHÄLT**

(57) Abstract

The invention relates to a preparation for improving the blood supply. The problem with prior art preparations or processes resides in the fact that soft magnetic components had to be introduced into the body in capsule form or a magnetic field had to be applied after the application of demagnetised particles to the skin. The purpose of the invention is to provide a novel preparation for improving the blood supply in which special hard magnetic particles are used. According to the invention, the preparation for improving the blood supply consists of a pharmaceutically or cosmetically acceptable medium and possibly further additives containing finely distributed hard magnetic single-grade particles with a high coercitive field intensity and grain sizes in the range of 600 to 1200 nm. Dispersions of this preparation exhibit no aggregation of the hard magnetic particles. The preferred use is in the cosmetic and dermatological field.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Präparat zur Durchblutungsförderung. Das Problem bei bisher bekannten Präparaten oder Verfahren besteht darin, daß weichmagnetische Bestandteile in den Körper in verkapselter Form eingebracht wurden oder ein Magnetfeld nach Aufbringen von entmagnetisierten Teilchen auf die Haut angelegt werden mußte. Erfindungsaufgabe ist die Bereitstellung eines neuen Präparates zur Durchblutungsförderung, bei dem besondere hartmagnetische Teilchen eingesetzt werden. Erfindungsgemäß besteht das Präparat zur Durchblutungsförderung aus einem pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbaren Trägerstoff und gegebenenfalls zusätzlichen Additiven und darin fein verteilten hartmagnetischen Einbereichsteilchen mit hoher Koerzitivfeldstärke und mit Korngrößen im Bereich von 600 bis 1200 nm. Dispersionen dieses Präparates zeigen keine Aggregation der hartmagnetischen Teilchen. Die bevorzugte Anwendung ist auf kosmetischem und dermatologischem Gebiet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Präparat zur Durchblutungsförderung das hartmagnetischen Teilchen enthält

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein Präparat zur Durchblutungsförderung.

Die Förderung der Durchblutung der Haut ist eine Aufgabe, für deren Lösung bereits eine Reihe von Forschungsergebnissen bekanntgeworden und bei der unterschiedliche Wege eingeschlagen worden sind. Dabei ist insbesondere in den letzten Jahren auch der Einfluß magnetischer Kräfte verstärkt untersucht worden.

Es wurde u.a. der Einsatz gepulster elektromagnetischer Felder als potentiell nützliche Therapie für die postchirurgische Schmerz- und Ödembehandlung in einer Studie untersucht (Mayrovitz, H.N., Larsen, P.B., WOUNDS, Vol.4, Nr.5, 197 (1992)).

Aus Beauty Forum 2/93, Seite 46 ist der Einsatz eines Stiftes bekannt, den der Anwender über die Haut gleiten läßt, und bei dem ein Magnetfeld auf die Hautoberfläche einwirkt. Nach Aussage des Herstellers sollen nicht mehr voll funktionsfähige Zellen auf Basis eines Magnetfeldes stimuliert werden, wodurch ein Selbstheilungsprozeß in Gang gesetzt und die Haut wieder fest und elastisch werden soll.

Weiterhin wurde der Einsatz magnetischer polymerer Teilchen, an die teilweise pharmakologisch wirksame Verbindungen angekoppelt sind, z.B. in der US-A-4501726, US-A-4335094 und US-A-5039559 beschrieben. In diesen Patentbeschreibungen wurden weichmagnetische Ferrit-Teilchen oder Ferro-Aluminate mit polymeren Materialien verkapselt und in den Körper eingebracht.

Ein magnetisches kosmetisches Präparat ist in der JP-A-4-108710 (Yoko Shiga) beschrieben. Dort werden ferromagnetische Substanzen wie z.B. Magnetit, Mangan-Zink-Ferrit (alles weichmagnetische Ferrite) in entmagnetisiertem Zustand in einem kosmetischen Präparat verteilt und das Präparat nach der kosmetischen Anwendung auf der Haut magnetisiert. Diese Anwendungsform soll eine durchblutungsfördernde Wirkung haben, im Tierversuch bei 0,1 % Magnetitanteil eine um 3,4 % erhöhte Durchblutung. Weitere Angaben sind in der Schrift nicht enthalten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues Präparat mit wesentlich verbesserter durchblutungsfördernder Wirkung bereitzustellen.

Erfindungsgemäß enthält das Präparat zur Durchblutungsförderung einen pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbaren Trägerstoff sowie gegebenenfalls für die Formulierung übliche Additive und darin fein verteilte hartmagnetische Einbereichsteilchen mit hoher Koerzitivfeldstärke und mit Korngrößen im Bereich von 600 bis 1200 nm.

Unter dem Begriff "Einbereichsteilchen" werden Einkristalle mit von Hause aus einheitlicher magnetischer Orientierung verstanden. Besonders bevorzugt in der vorliegenden Erfindung als hartmagnetische Einbereichsteilchen sind Barium- oder Strontiumhexaferrite, die vorteilhafterweise nicht dotiert sind. Die Herstellung dieser undotierten Barium- oder Strontiumhexaferrite erfolgt nach bekannten Verfahren, z.B. nach der Glaskristallisationstechnik durch Züchtung von Einkristallen aus einer abgeschreckten Glasschmelze. Ein geeignetes Glas dafür befindet sich im Dreistoffsystem $\text{BaO-Fe}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$. Es setzt sich vorteilhaft zusammen aus 20 bis 50 Gew.-% Fe_2O_3 , 30 bis 50 Gew.-% BaO und 20 bis 50 Gew.-% B_2O_3 .

Das Durchmesser/Dickenverhältnis der Kristalle von Bariumhexaferrit oder Strontiumhexaferrit liegt im allgemeinen bei 3 : 1 bis 10 : 1.

Die Korngrößen der Einbereichsteilchen liegen vorzugsweise im Bereich von 750 bis 1000 nm, insbesondere im Bereich von 800 bis 950 nm. In diesem Bereich haben die Teilchen ein besonders vorteilhafte große Koerzitivfeldstärke. Die Koerzitivfeldstärke liegt vorteilhaft im Bereich von 3000 bis 5000 Oersted, vorzugsweise im Bereich von 4000 bis 5000 Oersted; sie kann jedoch auch darüber liegen.

Die erfindungsgemäßen Einbereichsteilchen lassen sich in einem pharmazeutisch/kosmetisch annehmbaren Trägerstoff und in Additiven mit den üblichen Verfahren sehr gut dispergieren, und es kommt in der Dispersion zu keinen oder nur unwesentlichen Aggregationen. Dies ist besonders überraschend, da aus allen Veröffentlichungen des Standes der Technik hervorgeht, daß

dauermagnetische d.h. hartmagnetische Teilchen stets zur Aggregation neigen und daher mit bestimmten organischen Polymeren oder anorganischen Stoffen in eine Dispersion eingebracht werden müssen, wobei die Funktion dieser anorganischen oder organischen Zusätze als eine Gittersubstanz, in die die hartmagnetischen Teilchen eingelagert werden, oder infolge Ankopplung an diese Zusatzstoffe erfolgt und damit eine Aggregation vermieden wird. Dies ist in der vorliegenden Erfindung nicht erforderlich, und man erhält allein mit den hartmagnetischen Einbereichsteilchen, insbesondere mit den nach der Glaskristallisationstechnik hergestellten Barium- oder Strontiumhexaferriten eine Dispersion, die gegebenenfalls unter Zusatz bestimmter Dispergierhilfsmittel problemlos eine stabile Dispersion ergibt.

Die neuen Präparate zeigen eine ausgezeichnete durchblutungsfördernde Wirkung. Sie können z.B. mit Hilfe üblicher kosmetischer oder dermatologischer Trägerstoffe zu einem auf die Haut aufzutragenden Mittel verarbeitet werden oder auch in enterale oder parenterale Verarbeitungsformen nach üblichen Techniken und mit den üblichen Trägersystemen überführt werden. Beim Einsatz auf der Haut werden beispielsweise die beim medizinischen Gebrauch herkömmlicher Vasodilantien auftretenden Rötungen oder Hautirritationen und Augenreizungen vermieden, was einen erheblichen Vorteil in der praktischen Anwendung dermatologischer Präparate darstellt. Infolge der durchblutungsfördernden Wirkung ist auch eine Haarwuchs-stimulierende Wirksamkeit bei entsprechenden Konzentrationen zu beobachten.

Der Anteil der erfindungsgemäßen hartmagnetischen Einbereichsteilchen in der Dispersion liegt im allgemeinen im Bereich von 0,01 bis 70 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 0,01 bis 15 Gew.-%, insbesondere im Bereich von 0,01 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion.

Erfindungsgemäß besonders vorteilhaft für die dermale/-kosmetische Anwendung ist es, wenn die hartmagnetischen Einbereichsteilchen in Kombination mit asymmetrischen lamellären Aggregaten vorliegen, die aus Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt im Bereich von 30 bis 99 Gew.-% und mit Sauerstoff beladenen Fluorcarbonen im Bereich von 0,2 bis 100 %

(Gewicht/Volumen) bestehen gemäß der DE-42 21 255, auf die Bezug genommen wird. Dabei haben die asymmetrischen lamellaren Aggregate eine Hautpenetrierung in Abhängigkeit von kritischen Löslichkeitstemperaturen der angewandten Fluorcarbone oder Fluorcarbongemische. Mit einer solchen Kombination wird ein Additionseffekt und teilweise ein synergistischer Effekt hinsichtlich der Sauerstoffversorgung der Haut erzielt. Mit Hilfe der asymmetrischen lamellaren Aggregate werden die hartmagnetischen Einbereichsteilchen in verkapselter Form in die Hautoberfläche eingebracht und üben vermutlich infolge ihrer Magnetkraft eine Sogwirkung auf die im Blut befindlichen Hämoglobinkpartikel aus, die bis in die Spitzen der letzten Blutkapillaren "gezogen" werden. Dadurch wird eine höhere Versorgung der Haut mit Sauerstoff erreicht, was durch den von außen in die Haut hereingetragenen Sauerstoff mit Hilfe der asymmetrischen lamellaren Aggregate noch verstärkt wird.

Die für die asymmetrischen lamellaren Aggregate eingesetzten Phospholipide sind vorteilhaft ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus natürlichen Phospholipiden, wie Sojalecithin und Eilecithin, sowie den synthetischen Phospholipiden und/oder teilhydrierten Phospholipiden.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die verwendete Lipidfraktion Phosphatidylcholin in sehr hohen Anteilen enthält, insbesondere in Anteilen von 70 bis 99 Gewichts-%. Neben Phosphatidylcholin können auch Lysolecithin im Konzentrationsbereich von 1 bis 10 Gewichts-% vorhanden sein.

Zur Erreichung einer langsamen Hautpenetrierung können Fluorcarbone oder Fluorcarbongemische mit einer höheren kritischen Löslichkeitstemperatur enthalten sein.

Unter dem hier verwendeten Begriff "Fluorcarbone" werden perfluorierte oder hochfluorierte Kohlenstoffverbindungen oder Gemische verstanden, die in der Lage sind, Gase wie Sauerstoff und Kohlendioxid zu transportieren. Hochfluorierte Kohlenwasserstoffverbindungen sind im Sinne dieser Erfindung solche, bei denen die meisten Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind, so daß bei weiterem Ersatz nicht notwendigerweise die Fähigkeit zum Gastransport erhöht wird. Dies wird meist dann

erreicht, wenn etwa bis zu 90 % der Wasserstoffatome durch Fluoratomer ersetzt sind. Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Fluoratomer, bei denen wenigstens 95 % der Wasserstoffatome ersetzt sind, bevorzugter 98 % und am bevorzugtesten 100 %.

Es können eine Vielzahl von Fluorcarbonen eingesetzt werden, z.B. aliphatische geradkettige und verzweigte Fluoralkane, mono- oder bicyclische und gegebenenfalls fluoralkylsubstituierte Fluorcycloalkane, perfluorierte aliphatische oder dicyclische Amine, Bis-(perfluoralkyl)-Ethen, Perfluorpolyether oder deren Gemische. Besonders bevorzugt sind solche Fluorcarboner wie Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(butyl)-ethen oder Bis-Fluor(hexyl)ethen oder C₆-C₉-Perfluoralkane.

Wie bereits ausgeführt, können neben Phosphatidylcholin auch Lysolecithine eingesetzt werden und/oder geladene Phospholipide wie Phosphatidylethanolamin, n-Acetylphosphatidylethanolamin oder Phosphatidsäure im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 30 Gewichts-%.

Gewünschtenfalls können die hartmagnetischen Einbereichsteilchen mit einer Schicht überzogen werden, die die Koerzitivfeldstärke nur wenig verringert, jedoch den Austritt von Barium- und/oder Strontiumionen verhindert oder hemmt. Dies kann dann erforderlich sein, wenn die Notwendigkeit besteht, nur solche Präparate einzusetzen, bei denen eine Auslaugung von Barium- oder Strontiumionen über einen bestimmten Zeitraum als Forderung der Gesundheitsbehörde vermieden werden soll. Hierfür kommen z.B. solche anorganischen Stoffe wie Titandioxid, Zirkondioxid oder Hydroxylapatit in Frage. Es können jedoch auch andere Stoffe eingesetzt werden, sofern sie die gleiche Funktion erfüllen, d.h. den Austritt von Barium- oder Strontiumionen durch Kochen mit Salzsäure über einen Zeitraum von dreißig Minuten unter dem zulässigen Wert zu halten.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung des Präparates. Das Verfahren besteht darin, daß die magnetischen Einbereichsteilchen gegebenenfalls unter Zusatz eines Dispergierhilfsmittels in einem üblichen Träger für pharmazeu-

tische oder kosmetische Präparate und gegebenenfalls weiteren Additiven dispergiert werden mit Hilfe von Vorrichtungen mit Scherwirkung oder mit Ultraschallwirkung, z.B. bei Umdrehungszahlen im Bereich von 10 000 bis 27 000 U/min höher. Die Teilchengröße der hartmagnetischen Einbereichsteilchen liegt dabei im Bereich von 600 bis 1200 nm. Überraschenderweise erhält man dabei eine stabile Dispersion ohne die Bildung von normalerweise zu erwartenden Aggregaten und vermeidet damit ein Verklumpen des Endproduktes. Das ist für die kosmetische/dermatologische Anwendung wichtig, für die parenterale, z.B. intravenöse Verabreichung ist es zwingend, um ein stabiles kolloid-disperses System zu gewährleisten. Die für letztere Applikationsform notwendige Verarbeitung mit z.B. polymeren Stoffen wird erfindungsgemäß vermieden.

Für den Fall, daß die erfindungsgemäßen hartmagnetischen Einbereichsteilchen mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten kombiniert werden sollen, erfolgt zuerst die Herstellung der asymmetrischen lamellaren Aggregate durch Voremulgierung von Fluorcarbonen in einer wäßrigen Phospholipidlösung bei etwa 12 000 bis 15 000 U/min. Daran schließt sich eine Hochdruckhomogenisierung zusammen mit den hartmagnetischen Einbereichsteilchen an, wobei entsprechende sphärische lamellare Strukturen entstehen. Zur Vermeidung von Autoxidationsprozessen im ungesättigten Säurerest nativer Lipide können Antioxidantien, z.B. α -Tocopherol zugesetzt werden. Der Fluorcarbongehalt und damit die Sauerstoffverfügbarkeit kann in breiten Grenzen variiert werden.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung eines pharmazeutischen oder kosmetischen Präparates zur Förderung der Durchblutung, indem eine Applikationsform für ein pharmazeutisches oder kosmetisches Präparat, bestehend aus einem Trägerstoff und gegebenenfalls weiteren Additiven und darin fein verteilten hartmagnetischen Einbereichsteilchen mit hoher Koerzitivfeldstärke und mit Korngrößen im Bereich von 600 bis 1200 nm in den Körper eingebracht oder auf die Haut aufgetragen wird. Dabei bestimmt die Menge der Einbereichsteilchen, die z.B. bei kosmetischer/dermaler Anwendung in die Haut eindringen und dort ein entsprechendes Magnetfeld aufbauen, die Wirkung hinsichtlich der

Durchblutungsförderung. Die Ausnutzung der magnetischen Eigenschaften des Blutes zur Verbesserung der Blutzirkulation insbesondere in den feinen Kapillaren führt zu einer verbesserten Versorgung mit Sauerstoff, zu einer verbesserten Versorgung mit Nährstoffen und zu einem verbesserten Abtransport von Schlackestoffen. Dies führt zu einer Zurückbildung altersbedingter Falten der Haut, zu einer verbesserten Elastizität, zu einer Hautverjüngung und im Falle von Cellulite zu einem wesentlich verbesserten Krankheitsbild. Auch eine Haarwuchs-stimulierende Wirkung ist feststellbar.

Messungen unter physiologischen und konstanten Bedingungen zeigen, daß eine Steigerung der Mikrozirkulation von bis zu 200 % erreicht werden konnte. Unter Mikrozirkulation wird die Hautdurchblutung im Kapillargefäßbereich verstanden. Dieses Ergebnis beweist die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Präparate gegenüber den bisherigen Ergebnissen des Standes der Technik.

Ein zusätzlicher Effekt ist erreichbar, wenn bei pharmazeutischen z.B. dermatologischen Präparaten gewünschte Arzneimittel in die Präparation einbezogen werden. Dies kann auf übliche Weise erfolgen, besonders vorteilhaft jedoch zum Beispiel dadurch, daß ein Einschluß dieser pharmazeutisch wirksamen Verbindungen zusammen mit den hartmagnetischen Einbereichsteilchen in die asymmetrischen lamellaren Aggregate erfolgt und damit ein tiefes Eindringen in die Haut gewährleistet wird.

Als pharmazeutisch wirksame Verbindungen kommen in Betracht: pharmakologische Wirkstoffe in Form von systemischen Wirkstoffen, einschließlich Cytostatika, Cancerostatika, Immunmodulatoren und Vakzinen, insbesondere solche der folgenden Gruppe: dermatologische Wirkstoffe, wie zum Beispiel Virustatika oder viruzide Arzneistoffe, Antimykotika, Heparine (z.B. Heparin-Calcium, Heparin-Natrium, niedermolekulare Heparine), Antibiotika, Corticoide, Antiinfektiosia, Aknewirkstoffe, Lokalanästhetika, Antiphlogistika, Antihistaminika oder Antipsoriatika; systemische Wirkstoffe, wie zum Beispiel nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (z.B. Diclofenac-Natrium, Diclofenac-Diethylaminsalz, Etofenamat, Flufenaminsäure, 2-Hydroxyethylsalicylat, Ibuprofen, Indomethacin, Piroxicam), Opiatrezeptor-

Agonisten und -Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Fentanyl, Pentazocin, Pethidin, Tilidin, Tramadol, Naloxon), Histaminantagonisten (z.B. Bamipinlactat, Chlorphenoxamin-HCl, Clemastinhydrogenfumarat, Dimetindenmaleat, Pheniraminhydrogenmaleat), Insuline, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe (z.B. Hypophysenvorderlappenhormone und ihre Hemmstoffe, Hypophysenhinterlappenhormone, Hypothalamushormone), Sedativa/ Hypnotika (z.B. Diazepam);

Wirkstoffe der Gruppe Cytostatika, Cancerostatika, Immunmodulatoren, Vakzine.

Ein bevorzugter dermatologischer Wirkstoff ist beispielsweise Rosmarinsäure oder ein anderer in Pflanzen vorkommender viruzider oder virustatischer Wirkstoff. Ein bevorzugter systemischer Wirkstoff ist beispielsweise ein niedermolekulares oder hochmolekulares Heparin, ein Oligopeptid oder ein Polypeptid.

Weitere bevorzugte Wirkstoffe sind Vitamine (E, A, B, C), Muramylpeptide, Doxorubicin, Gentamycin, Gramycidin, Dexamethason, Hydrocortison, Progesteron, Prednisolon bzw. davon abgeleitete Derivate und/oder Säure- bzw. Basenadditionssalze sowie Melanin.

Mit relevanten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen wird bei entsprechenden Indikationen eine antineoplastische Therapie, eine antimikrobielle und antivirale Therapie sowie weitere Therapieart möglich, die infolge der verbesserten Sauerstoffversorgung der Haut mittels der erfindungsgemäßen Präparation auch zu einer verbesserten Aufnahme der pharmazeutischen Wirkstoffe führt und damit erfolgreicher wird.

Im allgemeinen sind die Wirkstoffmengen in therapeutischer Hinsicht sehr gering, so daß z.B. für den Fall löslicher Wirkstoffe Löslichkeiten von 0,5 bis 12 g/100 ml ausreichend für eine medizinische Anwendung sind. Sollten diese Löslichkeiten nicht gegeben sein, so ist auch die Emulgierung über das Zusammenwirken von z.B. Fluorcarbon und Phospholipid unter Anwendung bekannter Verfahren möglich, um zu der entsprechenden galenischen Zusammensetzung zu gelangen. Daher sind die Wirkstoffe in der aus bisheriger medizinischer Sicht ausreichenden

Menge in den neuen Träger einarbeitbar.

Als Träger für die hartmagnetischen Einbereichsteilchen in einem kosmetischen Präparat können die für Seifen, Cremes, Lotionen, Emulsionen, Wässer, Auszüge, Pasten, Gele, Puder, Tinkturen üblichen Stoffe eingesetzt werden, wobei diese gegebenenfalls auch in Form eines Verbandes, eines Pflasters oder als Spray vorliegen können.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden. Die auf die kosmetische Anwendung bezogenen Beschreibungsabschnitte und Beispiele sollen jedoch keine Einschränkung der Erfindung darstellen. In der dazugehörigen Zeichnung bedeutet

Fig. 1 grafische Darstellung der Mikrozirkulation über die Zeit bei verschiedenen Testproben

Beispiel 1

Herstellung einer Suspension mit hartmagnetischen Pulvern aus Strontiumhexaferrit.

Einer Mischung aus Propylenglykol, Glycerin, destilliertes Wasser im Mischverhältnis 1 : 1 : 2 werden 5 Gewichtsprozent hartmagnetische Pulver aus Strontiumhexaferrit im Dickenverhältnis 5 : 1 vom Kornbereich 700 - 1000 nm zugegeben und homogenisiert. Dies erfolgt mit einem Turraxhomogenisator: 15000 U/min über eine Zeit von 30 min.

Beispiel 2

Herstellung einer Suspension mit hartmagnetischen Pulvern aus Bariumhexaferrit.

Einer Mischung aus Propylenglykol und destilliertem Wasser im Mischverhältnis 1 : 1 werden 15 Gewichts-% hartmagnetische Pulver aus Bariumhexaferrit im Dickenverhältnis 10 : 1 vom Kornbereich 600 - 800 nm zugegeben und homogenisiert.

Ultraschalldesingrator: 400 W

Amplitude: 50

Zeit: 40 min.

Beispiel 3

Herstellung einer Suspension mit hartmagnetischen Pulvern aus Bariumhexaferrit und Strontiumhexaferrit.

Einer Mischung aus Propylenglykol und destilliertem Wasser

im Mischverhältnis 1 : 1 werden 30 Gewichts-% Bariumhexaferrit und Strontiumhexaferrit im Verhältnis 1 : 1 zugegeben. Das Dickenverhältnis beträgt beim Strontiumferrit 4 : 1 und beim Bariumferrit 5 : 1. Das Kornspektrum toleriert zwischen 700 und 1000 nm.

Homogenisierungsparameter:

Ultraschalldesintegrator: 400 W

Amplitude: 50

Zeit: 45 min.

Beispiel 4.1

Herstellung von Liposomen mit hartmagnetischen Pulvern aus Bariumhexaferrit und Strontiumhexaferrit.

In 29 Gewichts-% synthetisches Phosphorlipid und 1 Gewichts-% Lysolecithine werden 0,8 Gewichts-% hartmagnetisches Pulver aus Bariumhexaferrit im Dickenverhältnis 6 : 1 Kornbereich 600 - 800 nm dispergiert.

Turraxhomogenisator: 20000 U/min

Zeit: 7 min

Es ist als Austausch: 0,8 Gewichtsprozent Strontiumhexaferrit bzw. die Mischung Bariumhexaferrit:Strontiumhexaferrit im Verhältnis x % zu (100-x) unter gleichen technologischen Bedingungen möglich. Im Anschluß werden 10 % Ethanol und q.s. dest. Wasser zugegeben.

Turraxhomogenisator: 15000 U/min

Zeit: 20 min

Beispiel 4.2

Herstellung von Liposomen mit hartmagnetischen Pulvern aus Bariumhexaferrit und/oder Strontiumhexaferrit.

In 20 Gewichts-% teilhydrierten Phospholipiden, synthetischen Phospholipiden im Mischungsverhältnis 1 : 1 und 10 Gewichts-% Lysolecithine werden 70 Gewichts-% hartmagnetisches Pulver aus Bariumhexaferrit im Dickenverhältnis 7 : 1, Kornbereich 800 - 1000 nm dispergiert.

Ultraschalldesintegrator: 400 W

Amplitude: 50

Zeit: 30 min

Es ist als Austausch: 70 Gewichts-% Strontiumhexaferrit

bzw. die Mischung Bariumhexaferrit:Strontiumhexaferrit im Verhältnis $x\%$ zu $(100-x)$ unter gleichen technologischen Bedingungen möglich. Im Anschluß werden 10% Ethanol und q. s. dest. Wasser zugegeben.

Ultraschalldesintegrator: 400 W
Amplitude: 50
Zeit: 70 min

Beispiel 5

Herstellung von asymmetrischen lamellaren Aggregaten mit hartmagnetischen Pulvern aus Bariumhexaferrit und/oder Strontiumhexaferrit.

In 8% Gewichts-% Phosphorlipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30% Gewichts-% Eilecithin werden $0,01\%$ Gewichts-% hartmagnetisches Pulver aus Bariumhexaferrit im Dickenverhältnis $3 : 1$, Kornbereich $750 - 900\text{ nm}$ dispergiert.

Turraxhomogenisator: 27000 U/min
Zeit: 5 min

Es ist als Austausch: $0,01\%$ Gewichts-% Strontiumhexaferrit bzw. die Mischung Bariumhexaferrit:Strontiumhexaferrit im Verhältnis $x\%$ zu $(100-x)$ unter gleichen technologischen Bedingungen möglich. Im Anschluß folgt die Zugabe von $6,0\%$ Gewichts-% Glycerin, 6% Gewichts-% Propylenglykol, $0,2\%$ Gewichts-% mit Sauerstoff beladenen Fluorcarbone und q.s. destilliertes Wasser.

Turraxhomogenisator: 25000 U/min
Zeit: 20 min

Beispiel 6

Herstellung von asymmetrischen lamellaren Aggregaten mit hartmagnetischen Pulvern aus Bariumhexaferrit und/oder Strontiumhexaferrit.

In 10% Gewichts-% Phosphorlipiden von 99% Gewichts-% Phosphatidylcholingehalt, Sojalecithin, werden $1,0\%$ Gewichts-% hartmagnetisches Pulver aus Bariumhexaferrit im Dickenverhältnis $10 : 1$, Kornbereich $800 - 950\text{ nm}$ dispergiert.

Turraxhomogenisator: 27000 U/min
Zeit: 10 min

Es ist als Austausch: $1,0\%$ Gewichtsprozent Strontiumhexaferrit bzw. die Mischung Bariumhexaferrit:Strontiumhexaferrit im

Verhältnis x % zu (100-x) unter gleichen technologischen Bedingungen möglich. Im Anschluß folgt die Zugabe von 6,0 Gewichts-% Glycerin, 6 Gewichts-% Propylenglykol, 50 Gewichts-% mit Sauerstoff beladenen Fluorcarbone und q.s. destilliertes Wasser.

Turraxhomogenisator: 27000 U/min

Zeit: 20 min

Beispiel 7

Herstellung von Fluorcarbondispersion mit hartmagnetischen Pulvern aus Bariumhexaferrit und/oder Strontiumhexaferrit.

In 100 Gewichts-% sauerstoffbeladene Fluorcarbone werden 4,0 Gewichts-% hartmagnetisches Pulver aus Bariumhexaferrit im Dickenverhältnis 4 : 1, Kornbereich 850 - 1000 nm dispergiert.

Ultraschalldesintegrator: 400 W

Amplitude: 50

Zeit: 25 min

Es ist als Austausch: 0,4 Gewichtsprozent Strontiumhexaferrit bzw. die Mischung Bariumhexaferrit:Strontiumhexaferrit im Verhältnis x % zu (100-x) unter gleichen technologischen Bedingungen möglich.

Beispiel 8

Herstellung von Fluorcarbondispersion mit hartmagnetischen Pulvern aus Bariumhexaferrit und/oder Strontiumhexaferrit.

In 100 Gewichtsprozenten sauerstoffbeladene Fluorcarbone werden 60 Gewichts-% hartmagnetisches Pulver aus Strontiumhexaferrit im Dickenverhältnis 9 : 1, Kornbereich 900 - 1200 nm dispergiert.

Ultraschalldesintegrator: 400 W

Amplitude: 50

Zeit: 60 min

Es ist als Austausch 60 Gewichts-% Bariumhexaferrit bzw. die Mischung Bariumhexaferrit:Strontiumhexaferrit im Verhältnis x % zu (100-x) unter gleichen technologischen Bedingungen möglich.

Beispiel 9 Dermatologische Salbe

Phase A:

Bienenwachs..... 8 %

Lanolin synthetisch..... 10 %

Phase B:

Glycerin..... 10 %
 dest. H₂O..... qs

Phase C:

Fluorcarbondispersion..... 50 %
 nach Beispiel 7

Herstellung:

Phase A wird unter Rühren aus 65 °C erhitzt. Phase B wird ebenfalls auf 65 °C erwärmt und bei Temperaturstabilität der Phase A unter Rühren zugegeben. Die Homogenisierungszeit beträgt 10 Minuten. Danach erfolgt die Abkühlungsphase. Ist die Temperatur von ≤ 30 °C erreicht, wird unter langsamen Rühren Phase C zugegeben.

Beispiel 10 Dermatologische PastePhase A:

Cetyl Stearylalkohol..... 5 %
 Bienenwachs..... 15 %
 Lanolin synthetisch..... 20 %

Phase B:

Propylenglykol..... 5 %
 Glycerin..... 5 %
 dest. H₂O..... qs

Phase C:

Fluorcarbondispersion..... 30 %
 nach Beispiel 6

Herstellung:

Phase A wird unter Rühren auf 65 °C erhitzt. Phase B wird ebenfalls auf 65 °C erwärmt und bei Temperaturstabilität der Phase A unter Rühren zugegeben. Die Homogenisierungszeit beträgt 10 Minuten. Danach erfolgt die Abkühlungsphase. Ist die Temperatur von ≤ 30 °C erreicht, wird unter langsamen Rühren Phase C zugegeben.

Beispiel 11 Dermatologische Paste

Glycerin..... 10 %
 Propylenglykol..... 5 %
 Fluorcarbondispersion..... 85 %

Bei Raumtemperatur werden die Rohstoffe nacheinander vermischt.

Beispiel 12 Dermatologische Tinktur

Glycerin..... 5 %
 Propylenglykol..... 5 %
 Wasser..... q.s.
 Suspension mit hartmagn. Pulver 1 %

nach Beispiel 1

Alle Rohstoffe werden bei Raumtemperatur in Wasser vermischt.
 Die Reihenfolge kann beliebig gewählt werden.

Beispiel 13 W/O Emulsion

Emulgatorsystem..... 8,2 %

bestehend aus:

- Phosphorsäureester, Isopropylpalmitat

Verhältnis 35 % : 65 %

Paraffin..... 12,2 %
 Glycerin..... 5,3 %
 Konservierungsmittel..... 0,3 %
 Wasser..... q.s.

Dispersion mit hartmagn. Pulver 10,0 %

nach Beispiel 5

Kaltherstellung : Die Rohstoffe werden der Reihe nach vermischt
 und anschließend ca. 10 Minuten homogenisiert.

Beispiel 14 O/W EmulsionPhase A:

Glycerylstearat..... 1,0 %
 Stearinsäure..... 2,0 %
 Kakaobutter..... 3,0 %
 Cetylalkohol..... 1,5 %
 Oleylalkohol..... 0,5 %
 Dimethiocon..... 1,0 %
 Dinatrium-EDTA..... 0,15 %
 Butylacetat-Hydroxytoluen..... 0,05 %

Phase B:

dest. H₂O..... qs
 Carbomer..... 0,5
 Propylenglykol..... 3,5 %
 Glycerin..... 2,5 %
 Konservierungsmittel..... 0,5 %

Phase C

TEA..... 0,5 %

Phase D

Parfümöl..... 0,5 %

Dispersion mit hartmagn. Pulver 5,0 %

gemäß Beispiel 5

Herstellung: Phase A wird unter Rühren auf 80 °C erhitzt.

Phase B wird ebenfalls auf 80 °C erwärmt.

Beispiel 15 Kosmetisches Gel

dest. Wasser..... q.s. %

Carbomer..... 0,6 %

TEA..... 0,6 %

Konservierungsmittel..... 0,3 %

Propylenglykol..... 3,5 %

Glycerin..... 4,0 %

Naturöl..... 2,0 %

Parfümöl..... 0,5 %

Suspension mit hartmagn. Pulver 2,5 %

gemäß Beispiel 2

Herstellung/Kaltherstellung: Wasser und Carbomer werden bei Raumtemperatur homogenisiert. Die Zugabe der restlichen Rohstoffe erfolgt in Reihenfolge unter Rühren.

Beispiel 16 Lotion

Polyacrylsäure Mol 4 Mill. 0,5 %

Truthanolamin..... 0,5 %

Cetyl-Stearylalkohol..... 2,0 %

Propylglykol..... 2,0 %

Glycerin..... 1,5 %

Vitamin E..... 1,0 %

dest. Wasser..... q.s.

Parfümöl..... 0,5 %

Konservierungsmittel..... 0,3 %

Dispersion mit hartmagn. Pulver..... 3,5 %

nach Beispiel 5

Die Herstellung/Kaltherstellung erfolgt nach Beispiel 14.

Beispiel 17 Haarwasser

dest. Wasser..... q.s.

Carbomer.....	0,05 %
TEA.....	0,1 %
Vitamin B.....	1,0 %
Propylenglykol.....	2,0 %
Parfümöl.....	0,5 %
Suspension mit hartmagn. Pulver.....	1,5 %

nach Beispiel 3

Die Herstellung/Kaltherstellung erfolgt nach Beispiel 15.

Beispiel 18 Haar-Kopfhautpackung

dest. Wasser.....	q.s.
Cetylalkohol.....	3,0 %
Phosphorsäureester.....	6,5 %
Isopropylamid 1 : 1	
Cocoglyceride O.....	3,5 %
Stearinsäure.....	6,0 %
Glycerin.....	5,0 %
Lecithin.....	1,0 %
Liposome nach Beispiel 4.1.....	20,0 %

Die Herstellung/Kaltherstellung erfolgt nach Beispiel 15

Beispiel 19 O/W Spezialemulsion

Grundlage

Phase A

Cetearylalkohol.....	1,5 %
Cetearylalkohol und	
PEG-40 Castor Oil.....	3,0 %
Verhältnis 1 : 1	
Hexyllaurat.....	1,5 %
Dibutyladipat.....	4,0 %
Oleylerucat.....	1,5 %

Phase B

Dest. Wasser.....	q.s.
Carbomer.....	0,3 %
Allantoin.....	0,2 %

Phase C

TEA.....	0,3 %
----------	-------

Phase D

Aloe Vera.....	2,0 %
----------------	-------

Siliconoil..... 3,0 %
D-Panthenol..... 0,5 %
Babassuol..... 2,0 %
Vitamin A Palmitat..... 1,0 %
Olivenoil..... 2,0 %
Konservierungsmittel..... 0,3 %
Asymmetrische lamellare Aggregate
mit hartmagnetischen Pulvern 15,0 %
Die Herstellung erfolgt gemäß Beispiel 14.

Beispiel 20

Aloe Vera Gel..... 10,0 %
Algengel..... 5,0 %
Ethanol..... 10,0 %
dest. Wasser..... q.s.
magn. Pulver nach Beispiel 1.... 55,0 %
Die Herstellung erfolgt nach Beispiel 11

Beispiel 21 Beinserum

Phase A

Cetearyl Alkohol..... 3,5 %
Cetearyl Alkohol..... 1,0 %

Phase B

Carbomer..... 0,5 %
Dest. Wasser..... q.s.
Konservierungsmittel..... 0,3 %

Phase C

TEA..... 0,5 %

Phase D

Aloe Vera..... 1,5 %
Liposome mit hartmagnetischen Pulvern
nach Ausführungsbeispiel 6..... 30,0 %
Die Herstellung erfolgt nach Beispiel 14.

Beispiel 22 Shampoo

Phase A

Natriumlauryl ethersulfat..... 38,0 %
Monoethanolammoniumlaurylsulfat 10,0 %
Octamethylcyclotetrasiloxan.... 5,0 %
Jojobaöl..... 0,5 %

dest. Wasser..... q.s.
 Konservierungsmittel..... 0,3 %
 Fette..... 0,01 %
 Parfümöl..... 0,5 %
 Suspension mit hartmagnetischen Pulvern
 nach Beispiel 2..... 3,5 %
 Zur Herstellung werden die Rohstoffe im Wasser bei Raumtemperatur vermischt.

Beispiel 23 Dekoratives Puder

Talcum..... q.s.
 Kaolin..... 9,5 %
 Magnesiumstearat..... 2,5 %
 Magnesiumcarbonat..... 2,5 %
 Zinkstearat..... 1,5 %
 Farbenkombination..... 3,5 %
 je nach Farbton
 Suspension mit hartmagnetischen Pulvern 5,0 %
 Zu Herstellung werden die Rohstoffe der Reihe nach homogen zusammengemischt.

Beispiel 24 Dusch-Cremebad

Natriumlaurylethersulfat..... 35,0 %
 Glycerylstearat und
 Ceteareth-20 Verhältnis 1 : 1... 2,0 %
 Glycerylisostearat..... 3,0 %
 Jojobaöl..... 1,0 %
 Konservierungsmittel..... 0,3 %
 Parfümöl..... 0,3 %
 Suspension mit hartmagnetischen
 Pulvern nach Beispiel 1..... 1,5 %
 Zu Herstellung werden die Rohstoffe bei Raumtemperatur vermischt.

Beispiel 25 Make-up flüssig

Emulgatorensystem..... 6,5 %
 bestehend aus: Glycerylstearat, Ceteareth-20, Ceteareth-12,
 Cetearylalkohol, Cetylpalmitat in annähernd gleichen Verhältnissen
 Glycerin..... 2,5 %

Propylenglycol.....	1,5 %
Aloe Vera Extrakt.....	0,5 %
Vitamin E.....	1,0 %
Farben.....	3,5 %

Dispersion nach Beispiel 7

mit hartmagn. Pulvern..... 10,5 %

Wasser..... q.s.

Die Herstellung entspricht Beispiel 14.

Beispiel 26 Lippenstift

Rizinusöl.....	q.s.
Bienenwachs.....	13,0 %
Carnaubawachs.....	8,5 %
Lanolin.....	5,0 %
Paraffin.....	3,0 %
Konservierungsmittel.....	0,05 %
Perlglanzpigmente.....	5,0 %

Dispersion mit hartmagnetischen

Pulvern nach Beispiel 8..... 1,0 %

Farbpigmente..... 3,0 %

Herstellung: Unter intensivem Rühren wird die Schmelze auf 80 °C erhitzt. Die Zugabe der Pigmente erfolgt bei 60 °C. Die Gießtemperatur liegt bei 60 °C.

Beispiel 27 Gesichtsmaske

Emulgatorensystem..... 9,5 %

bestehend aus:

Polyglycerinester Verhältnis 2:1

Stabilisatoren

Paraffinum.....	12,0 %
Glycerin.....	5,3 %
Talcum.....	2,0 %
Ton.....	1,0 %
Konservierungsmittel.....	0,3 %
dest. Wasser.....	q.s.

Dispersion mit hartmagnetischen Pulvern
nach Beispiel 8 30 %

Zur Herstellung werden die Rohstoffe bei Raumtemperatur der Reihe nach zugegeben und homogen vermischt.

Beispiel 28 Sonnenprodukt

Emulgatorensystem..... 10,5 %, bestehend aus:

Phosphorsäureester Verhältnis 1:1

Isopropylpalmitat

Palmitinsäureisopropylester..... 1,5 %

Vaseline..... 5,5 %

Paraffinum..... 5,0 %

MgSO₂ · 7H₂O 0,5 %

Glycerin..... 1,5 %

Talcum..... 2,0 %

Konservierungsmittel..... 0,5 %

UV-Filter..... 6,0 %

TiO₂..... 3,0 %

dest. Wasser..... q.s.

Dispersion mit hartmagn. Pulvern nach Beispiel 7

Zur Herstellung werden die Rohstoffe bei Raumtemperatur der Reihe nach zugegeben und homogen vermischt.

Beispiel 29 Pharmazeutisches Puder

Talcum..... q.s.

Kaolin..... 15,5 %

Magnesiumstearat..... 5,0 %

Zinkoxid..... 2,0 %

Magnesiumcarbonat..... 2,0 %

Suspension mit hartmagn. Pulvern 1,5 %

nach Beispiel 1.

Zur Herstellung werden die Rohstoffe der Reihe nach homogen zusammengemischt.

Beispiel 30

Gemäß Beispiel 19 hergestellte kosmetische Präparate wurden einem Anwendungstest unterzogen, bei dem die Mikrozirkulation der Haut nach Auftragen einer salbenförmigen Probe gemessen wurde.

Die Hautdurchblutung ergibt sich bekanntlich aus dem Produkt Blutfluß mal Gefäßvolumen. Die Kapillargefäße unterliegen neben der Vasodilatation und Konstriktion einer pulsierenden Vasomotion, die als Kapillarpuls bezeichnet wird. Zur quantitativen Bestimmung der Mikrozirkulation wurde die Laser-Doppler-

Flußmessung mit einem Periflux-Gerät (Perimet KB, Schweden) eingesetzt. Der 2 mW Helium-Neon-Laser wurde über einen flexiblen Lichtleiter an die Meßstelle geleitet. Die Faseroptik wurde durch eine Halterung auf den Meßbereich fixiert, wobei eine Eindringtiefe des Laserlichtes in das Hautgewebe von 1,5-2 mm gewährleistet war. Gemessen wurde eine Spannung als Aus- und Eingangssignal, das als relatives Maß der Gewebedurchblutung direkt proportional dem Produkt aus Erythrozytenmenge und Erythrozytengeschwindigkeit ist. Mit dem Verfahren war eine kontinuierliche, berührungsfreie und quantitative Registrierung der Hautdurchblutung möglich. Da die Hauttemperatur einen großen Einfluß auf die kutane Mikrozirkulation beziehungsweise auf die Reaktionsfähigkeit der Kapillargefäße hat, mußten die Umgebungsbedingungen den physiologisch indifferenten Bereichen genähert und über den gesamten Versuchsdurchlauf konstant gehalten werden. Diese Versuchsbedingungen betrugen für Versuchspersonen $26^{\circ}\text{C} \pm 1$ und $36 \% \pm 1$ relative Feuchte wobei die Versuchspersonen bereits dreißig Minuten vorher an diese Bedingungen angepaßt wurden. Nach einer Nullmessung ließ man die Salbenproben im Überschuß dreißig Minuten auf eine Hautfläche an der Unterarm-Innenseite einwirken. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$.

Bei den Versuchspersonen, die auf die aufgetragene Salbe reagierten, wurde eine Steigerung der Mikrozirkulation von bis zu 200 % festgestellt. Gemäß Fig.1 zeigt sich die über dem Ausgangswert M100 eine deutliche Erhöhung der Mikrozirkulation bei Proben mit Anteilen an hartmagnetischen Einbereichsteilchen, hier Probe M101.

Patentansprüche

1. Präparat zur Durchblutungsförderung, gekennzeichnet durch pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Trägerstoffe und/oder Additive und darin fein verteilte hartmagnetische Einbereichsteilchen mit hoher Koerzitivfeldstärke und mit Korngrößen im Bereich von 600 bis 1200 nm.
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die hartmagnetischen Einbereichsteilchen Barium- und/oder Strontiumhexaferri- te sind, vorzugsweise undotierte Barium und/oder Strontiumhexaferri- te.
3. Präparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die hartmagnetischen Einbereichsteilchen aus Bariumhexaferri- t bestehen.
4. Präparat nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die hartmagnetischen Einbereichsteilchen mit hoher Koerzitiv- feldstärke Barium- und/oder Strontiumhexaferri- te sind, erzeugt nach der Glaskristallisationstechnik durch Züchtung von Ein- kristallen aus einer abgeschreckten Glasschmelze.
5. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekenn- zeichnet, daß die Teilchengröße der Einbereichsteilchen in einem engen Bereich liegt, vorzugsweise im Bereich von 750 bis 1000 nm, insbesondere 800 bis 950 nm.
6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekenn- zeichnet, daß die hartmagnetischen Einbereichsteilchen mit einer Schicht überzogen sind, die die Koerzitivfeldstärke nicht oder wenig verringert und die den Austritt von Barium- und/oder Strontiumionen verhindert oder hemmt.
7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekenn- zeichnet, daß die hartmagnetischen Einbereichsteilchen zur kosmetischen und dermatologischen Anwendung in Kombination vor-

liegen mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die aus Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt im Bereich von 30 bis 99 Gew.-% und mit Sauerstoff beladenen Fluorcarbonen im Bereich von 0,2 bis 100 % (Gewicht/Volumen) bestehen, wobei die asymmetrischen lamellaren Aggregate eine Hautpenetration in Abhängigkeit von der kritischen Löslichkeitstemperatur der angewandten Fluorcarbone oder Fluorcarbongemische haben.

8. Präparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Phospholipide ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus natürlichen Phospholipiden wie Sojalecithin und Eilecithin sowie synthetischen Phospholipiden und/oder teilhydrierten Phospholipiden.

9. Präparat nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß neben Phosphatidylcholin Lysolecithine im Konzentrationsbereich von 1 bis 10 Gew.-% vorhanden sind.

10. Verfahren zur Herstellung eines Präparates zur Durchblutungsförderung, dadurch gekennzeichnet, daß in pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Trägerstoffe und/oder Additive hartmagnetische Einbereichsteilchen mit hoher Koerzitivfeldstärke und mit Korngrößen im Bereich von 600 bis 1200 nm durch Dispergierung eingearbeitet werden, gegebenenfalls unter Zusatz von für die Anwendung üblichen Dispergierhilfsmitteln.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine kosmetische oder dermatologische Formulierung hergestellt wird mit Anteilen der hartmagnetischen Einbereichsteilchen im Bereich von 0,01-70 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Dispersion.

12. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung eines kosmetischen oder dermatologischen Präparates, dadurch gekennzeichnet, daß die hartmagnetischen Einbereichsteilchen in Kombination mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die aus Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt im Bereich von 30 bis 99 Gew.-% und mit Sauerstoff beladenen Fluorcarbonen im Bereich von 0,2

bis 100 % (Gewicht/Volumen) bestehen, in den Trägerstoff eingebracht werden.

13. Verwendung eines Präparates mit in einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff dispergierten hartmagnetischen Einbereichsteilchen mit hoher Koerzitivfeldstärke und mit Korngrößen im Bereich von 600 bis 1200 nm zur Durchblutungsförderung.

14. Verwendung eines kosmetischen oder dermatologischen Präparates zur Durchblutungsförderung durch Auftragen auf die Haut von hartmagnetischen Einbereichsteilchen mit hoher Koerzitivfeldstärke und mit Korngrößen im Bereich von 600 bis 1200 nm, die in kosmetisch oder dermatologisch annehmbaren Trägerstoffen und gegebenenfalls Additiven dispergiert sind, wobei das System in einem für die kosmetische oder dermatologische Anwendung üblichen Träger wie Salben, Cremes, Lotionen, Wässer, alkoholische Auszüge, Pasten, Gele, Puder, Tinkturen verteilt oder gegebenenfalls auf einem Verband oder einem Pflaster oder als Spray vorliegt.

15. Verwendung nach Anspruch 14 eines kosmetischen oder dermatologischen Präparates zur gleichzeitigen Steuerung der Sauerstoffversorgung der Haut durch Auftragen eines Systems mit einem asymmetrischen lamellaren Sauerstoff-Carrier, enthaltend Phospholipide mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30 bis 99 Gew.% und Fluorcarbone im Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen und hartmagnetische Einbereichsteilchen mit hoher Koerzitivfeldstärke und mit Korngrößen im Bereich von 600 bis 1200 nm, wobei die Penetration in die Haut über die Carrier-Struktur der Phospholipid-Aggregate und die kritische Löslichkeitstemperatur der Fluorcarbone (in n-Hexan) gesteuert wird.

16. Verwendung nach Anspruch 13, 14 oder 15 zur zusätzlichen Versorgung mit pharmazeutisch wirksamen Verbindungen durch Applikation eines Systems nach Anspruch 1 oder 7, das zusätzlich pharmazeutisch wirksame Substanzen enthält.

1/1

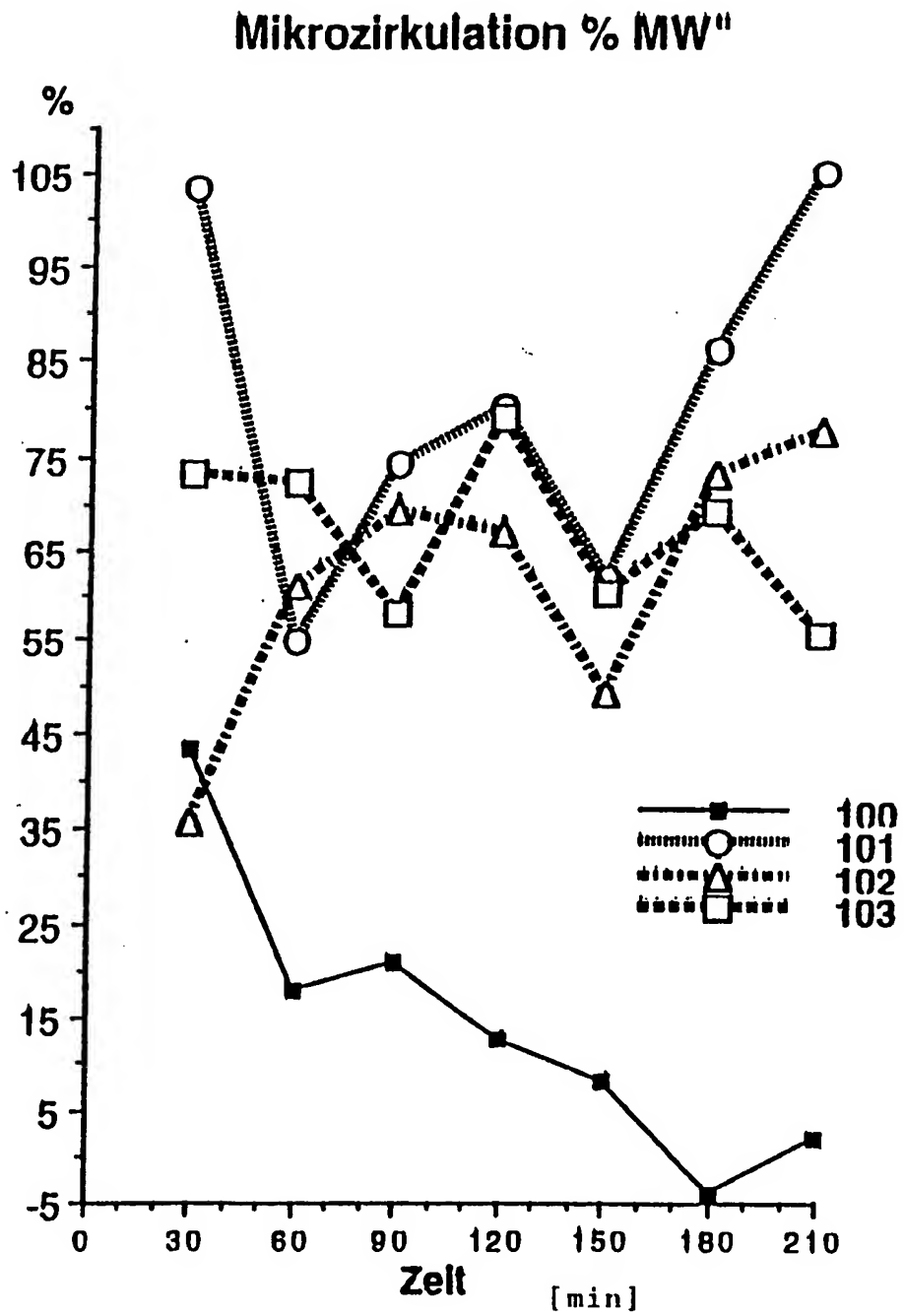


Fig. 1

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K33/26 A61K7/48 A61K7/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 16, no. 356 (C-969) (5399) 31 July 1992 & JP,A,04 108 710 (YOKO SHIGA) 9 April 1992 cited in the application see abstract -----	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 November 1994

Date of mailing of the international search report

17. 11. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K33/26 A61K7/48 A61K7/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 16, no. 356 (C-969) (5399) 31. Juli 1992 & JP,A,04 108 710 (YOKO SHIGA) 9. April 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung -----	1-16

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. November 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17. 11. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C